

Über Aminosäure-Analoge aus der Hydrazinreihe

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

KARL RONCO-ISELI
aus Basel

Basel
Buchdruckerei Birkhäuser AG.
1957

Über Aminosäure-Analoge aus der Hydrazinreihe

Verkürzte Fassung der INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

KARL RONCO-ISELI
aus Basel



Basel
Buchdruckerei Birkhäuser AG.
1957

Genehmigt von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *H. Erlenmeyer* und Dr. *T. Reichstein*.

Basel, den 11. Dezember 1956.

Prof. *E. Wenk*
Dekan.

Herrn *Karl Ronco-Iseli* wurde von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 11. Dezember 1956 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 11. Dezember 1956 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

„Über Aminosäure-Analoga aus der Hydrazinreihe“

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Anorganischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

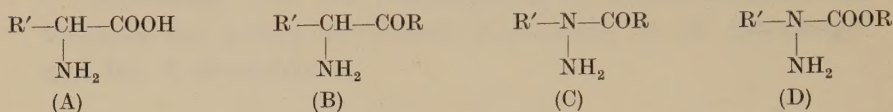
Aminosäure-Analoge aus der Hydrazinreihe I

In den Untersuchungen von *F. E. Lehmann*¹⁾ ist gezeigt worden, dass die mit natürlichen Aminosäuren (A) strukturverwandten Aminoketone (B) an der amputierten Schwanzspitze der *Xenopus*-larve eine regenerationshemmende Wirkung zeigen.

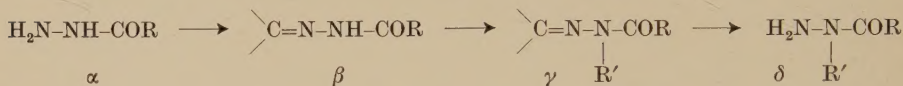
Es war daher von Interesse, weitere strukturanaloge Verbindungen dieser Art kennen zu lernen. Im Folgenden beschreiben wir an

¹⁾ *F. E. Lehmann, A. Bretscher, H. Kühne, E. Sorkin, M. Erne & H. Erlenmeyer, Helv. 33, 1217 (1950); F. E. Lehmann, R. Weber, H. Aebi, J. Bäumler & H. Erlenmeyer, Helv. Physiol. Acta 12, 147 (1954). Vgl. auch H. Erlenmeyer & H. Kühne, Helv. 32, 370 (1949).*

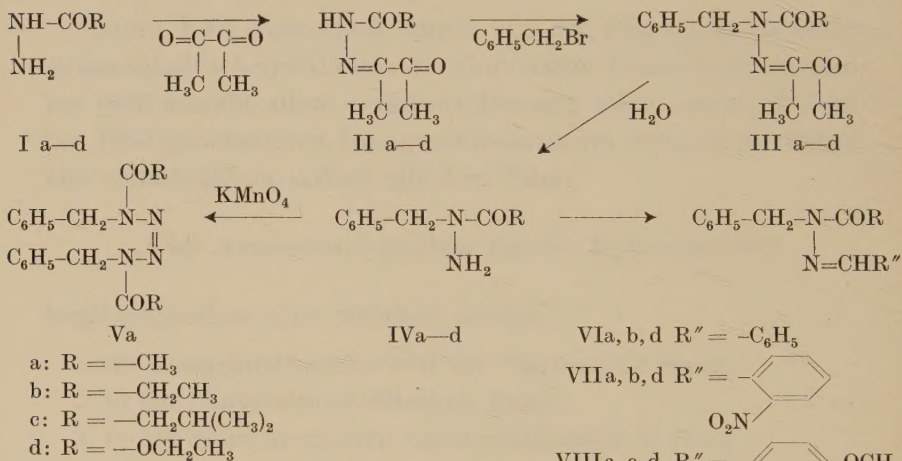
einigen Beispielen die Synthese der „Aza-aminoketone“ (C), d. h. N-Alkyl-N-acylhydrazine, einer bisher wenig bearbeiteten Verbindungsklasse²⁾, sowie der bisher unbekannten „Aza-aminosäureester“ (D).



Da die direkte N₁-Alkylierung der Säurehydrazide (I a–c), die zu Verbindungen vom Typus C führen würde, schwierig ist, schlugen wir in Anlehnung an eine Arbeit von O. Diels & A. vom Dorp³⁾ den Umweg über die entsprechenden Hydrazone (α–δ) ein⁴⁾.



Als Carbonylkomponente verwendeten wir Diacetyl⁵⁾.



Das Monoacetylhydrazon des Diacetyls (IIa) wurde nach O. Diels⁶⁾ aus Acetylhydrazin und Diacetyl dargestellt. Die noch unbekannten Monohydrazone IIb und c gewannen wir in entsprechen-

²⁾ J. Cymerman-Craig, D. Willis, S. D. Rubbo & J. Edgar, Nature **176**, 34 (1955); J. Cymerman-Craig & D. Willis, J. chem. Soc. **1955**, 4315.

³⁾ O. Diels & A. vom Dorp, Ber. deutsch. chem. Ges. **36**, 3188 (1903).

⁴⁾ Das von diesen Autoren auf dem beschriebenen Weg dargestellte und von ihnen als N-Methyl-N-acetylhydrazin bezeichnete Produkt erwies sich, wie unsere später zu publizierenden Versuche ergaben, als Di-N-methyl-N-acetylhydrazon des Diacetyls.

⁵⁾ In unseren ersten Versuchen verwendeten wir Benzaldehyd, jedoch gelang es nicht, die gebildeten Benzalderivate am N₁ zu alkylieren; es traten hierbei unerwünschte Nebenreaktionen auf.

⁶⁾ O. Diels, Ber. deutsch. chem. Ges. **35**, 351 (1902).

der Arbeitsweise. Die N-Benzylieerung der Verbindungen IIa und b in siedendem Xylol verlief gut, hingegen erhielten wir die Verbindung IIIc nur in ungenügender Ausbeute und mit dem Ausgangsmaterial IIc verunreinigt. Versuche zur Alkylierung unter erhöhtem Druck verliefen ebenfalls unbefriedigend. Schliesslich führte eine Übertragung und Modifikation der N-Alkylierung von Amidcn mit KOH in Aceton nach *I. J. Pachter & M. C. Kloetzel*⁷⁾ zu guten Ergebnissen. Wir isolierten hierbei das Kaliumsalz der Verbindung IIc, suspendierten es in abs. Aceton und setzten mit Benzylbromid um.

Die Spaltung der Hydrazone IIIa–c verlief einheitlich.

Zur Charakterisierung wurde aus der Verbindung IVa durch Oxydation mit KMnO_4 in abs. Aceton⁸⁾ bei 0° das entsprechende Tetrazen Va dargestellt. Als weitere Derivate wurden die Hydrazone VIa, b, d, VIIa, b, d und VIIIa, c, d gewonnen⁹⁾.

Die Synthese der Verbindung IVd (Typus D) gelang ebenfalls nach dem für die Verbindungen vom Typus C angewandten Reaktionsschema (I–IV). Das noch unbekannte Monocarbäthoxyhydrazon des Diacetyls (IIId) gewannen wir analog wie die Hydrazone IIa–c. Bei der N-Benzylieerung der Verbindung IIId erhielten wir nur nach der erwähnten Acetonmethode⁷⁾ befriedigende Resultate. Die Spaltung des Mono-N-benzyl-N-carbäthoxyhydrazons des Diacetyls (IIIId) verlief nicht einheitlich; wir isolierten neben dem gesuchten N-Benzyl-N-carbäthoxyhydrazin (IVd) eine grössere Menge Di-N-benzyl-N-carbäthoxyhydrazon des Diacetyls, das sich vermutlich aus den Spaltprodukten bildet und seinerseits schwerer spaltbar ist.

Über die biologische Wirkung der Verbindungen wird später berichtet.

Experimenteller Teil.

N-Benzyl-N-acetylhydrazin (IVa) und Derivate.

Acetylhydrazin (Ia) wurde nach *Th. Curtius & T. S. Hofmann*¹⁰⁾ aus Essigsäureäthylester und Hydrazinhydrat dargestellt (Ausbeute ca. 45%). Durch Umsatz mit Diacetyl erhielt man daraus das

Mono-acetylhydrazon des Diacetyls (IIa)⁶⁾. Rohausbeute ca. 85%. Aus Essigester farblose, feine Nadeln vom Smp. 161–162° (Lit.⁶⁾ 166–167°). Reinausbeute ca. 75%.

Mono-N-benzyl-N-acetylhydrazon des Diacetyls (IIIa). Man löste 7 g der Verbindung IIa in 100 cm³ abs. Xylol bei 100° und trug bei 125° unter intensivem Rühren 1,8 g Kalium portionsweise ein. Nach 2stündigem Erwärmen auf 120–130° entstand ein intensiv gelbes, feinverteiltes Kaliumsalz. Sodann wurden in 10 Min. 15 g

⁷⁾ *I. J. Pachter & M. C. Kloetzel*, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 1321 (1952).

⁸⁾ Eine andere oft verwendete Methode mit gelbem Quecksilberoxyd in Chloroform führte nicht zum Ziel.

⁹⁾ Bekannt war bisher nur das Benzaldehyd-acetyl-benzyl-hydrazon (VIa): *Th. Curtius & E. Quedenfeldt*, *J. prakt. Chem.* [2] **58**, 378 (1898); *Th. Curtius*, *J. prakt. Chem.* [2] **62**, 89 (1900). Diese Autoren erhielten es durch Acetylieren von Benzalbenzylhydrazin mit Essigsäureanhydrid in Alkohol. Das Hydrazon erwies sich als schwer hydrolysierbar.

¹⁰⁾ *Th. Curtius & T. S. Hofmann*, *J. prakt. Chem.* [2] **53**, 524 (1896).

Benzylbromid zugetropft. Nach ca. 2stündigem Erwärmen auf 130° begann sich Kaliumbromid abzuschcheiden, und nach 6 Std. war die Reaktion beendet. Es wurde noch 4 Std. bei 130° gerührt, nach Erkalten abgenutscht, der KBr-Rückstand mit Xylol gewaschen und das Filtrat bei 0,1 mm/100—105° eingedampft. Der Rückstand wurde bei 50° mit dreimal 50 cm³ Petroläther (Sdp. 40—55°) extrahiert und der so erhaltene Extrakt im Vakuum auf die Hälfte eingengt. Es bildete sich eine ölige Abscheidung, die bald kristallin erstarrte. Es wurde abgenutscht und mit Petroläther gewaschen. Man erhielt 5,8 g und durch weiteres Einengen der Mutterlauge noch 1,2 g Rohprodukt. Dreimal aus Petroläther umkristallisiert und im Hochvakuum sublimiert, schmolz das farblose Mono-N-benzyl-N-acetylhydrazon des Diacetyls (IIIa) bei 53—54°.

$C_{13}H_{16}O_2N_2$	Ber. C	67,22	H	6,94	N	12,06%
	Gef. „	67,10	„	6,62	„	12,19%

N-Benzyl-N-acetylhydrazin (IVa). 5 g der Verbindung IIIa wurden mit 50 cm³ Äthanol und 50 cm³ dest. Wasser 1 Std. im N₂-Strom am Rückfluss erhitzt. Dann wurde bei einer Wasserbadtemperatur von 75—90° unter Rühren und ständigem Durchleiten von N₂ während 8 Std. unter zeitweiliger Zugabe von Äthanol und dest. Wasser ein Gemisch von Diacetyl, Äthanol und Wasser abgetrieben. Nach dieser Zeit war das Destillat frei von Diacetyl. Die das Hydrazin IVa enthaltende Lösung wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingengt. Zur Vertreibung von Spuren Wasser wurde zweimal in abs. Äthanol gelöst und wie oben eingedampft. Das erhaltene Öl erstarrte bei -10°; es wurde zur Reinigung zweimal aus abs. Äther kristallisiert und im Hochvakuum sublimiert. Smp. 50—51°.

$C_9H_{12}ON_2$	Ber. C	65,83	H	7,37	N	17,06%
	Gef. „	65,91	„	7,35	„	16,94%

1,4-Dibenzyl-1,4-diacetyl-tetrazen-(2) (Va). Zu einer Lösung von 300 mg N-Benzyl-N-acetylhydrazin (IVa) in 50 cm³ abs. Aceton tropfte man bei 0° während etwa 2 Std. eine Lösung von KMnO₄ in abs. Aceton, bis die violette Farbe bestehen blieb. Nach dem Filtrieren wurde die noch violette Lösung bei 0° bis zur vollständigen Entfärbung stehen gelassen, nochmals filtriert und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene Öl, das bei -10° erstarrte, wurde zur Entfernung von wenig Ausgangsmaterial mit 10 cm³ Petroläther extrahiert und der verbleibende Rückstand zweimal aus je 70 cm³ abs. Äther kristallisiert. Smp. 187—188°.

$C_{18}H_{20}O_2N_4$	Ber. C	66,65	H	6,22	N	17,27%
	Gef. „	66,45	„	6,26	„	17,47%

Hydrazone des N-Benzyl-N-acetylhydrazins (VI—VIIIa). a) mit *Benzaldehyd* (VIa). Eine Lösung von 200 mg N-Benzyl-N-acetylhydrazin in abs. Äthanol wurde mit etwas überschüssigem Benzaldehyd versetzt, 24 Std. bei 20° und 2 Tage bei 0° stehen gelassen. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft, das schwach gelbliche Öl erstarrte bei -10°; nach dem Abnutschen und Waschen mit Petroläther kristallisierte man aus 60-proz. Äthanol um. Smp. 78—79° (Lit.⁹⁾ 78°).

b) mit *o-Nitrobenzaldehyd* (VIIa). 210 mg IVa, gelöst in 2 cm³ abs. Äthanol, wurden mit 190 mg o-Nitrobenzaldehyd in 3 cm³ abs. Äthanol versetzt, 24 Std. bei 20° und 2 Tage bei -10° stehengelassen. Der Kristallbrei wurde abgenutscht, mit wenig Äthanol gewaschen und aus abs. Äther kristallisiert. Smp. 97—98°.

$C_{16}H_{15}O_3N_3$	Ber. C	64,63	H	5,09	N	14,14%
	Gef. „	64,70	„	5,18	„	14,41%

c) mit *p-Methoxybenzaldehyd* (VIIIa). Eine Lösung von 210 mg IVa in 2 cm³ abs. Äthanol wurde mit 170 mg p-Methoxybenzaldehyd versetzt, 24 Std. bei 20° und 2 Tage bei -10° stehengelassen. Der Kristallbrei wurde abgenutscht, mit wenig Äthanol gewaschen und aus Essigester kristallisiert. Smp. 147—147,5°.

$C_{17}H_{18}O_2N_2$	Ber. C	72,32	H	6,43	N	9,92%
	Gef. „	72,60	„	6,30	„	9,87%

N-Benzyl-N-propionylhydrazin (IVb) und Derivate.

Propionylhydrazin (Ib) wurde nach *Th. Curtius & H. Hillé*¹¹⁾ aus Propionsäure-äthylester und Hydrazinhydrat dargestellt (Ausbeute ca. 65%).

Mono-propionylhydrazon des Diacetyls (IIb). Zu einer Lösung von 11,6 g Diacetyl in 50 cm³ Wasser wurden unter intensivem Rühren rasch 8,8 g Propionylhydrazin in 30 cm³ Wasser gegeben. Die nach einigen Min. erfolgte dicke Ausscheidung wurde abgenutscht, mit wenig Wasser gewaschen und im Vakuum bei 90° getrocknet: 15,4 g rohes Hydrazon IIb. Aus Essigester farblose Nadeln vom Smp. 133–133,5°. Reinausbeute ca. 85%.

$C_7H_{12}O_2N_2$	Ber. C 53,83	H 7,75	N 17,94%
	Gef. „ 53,74	„ 7,81	„ 17,94%

Mono-N-benzyl-N-propionylhydrazon des Diacetyls (IIIb). Aus 7,81 g IIb und 1,8 g Kalium wurde, wie bei IIIa beschrieben, das Kaliumsalz dargestellt. Nach der Reaktion mit Benzylbromid und der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erhielt man insgesamt 6,2 g rohes IIIb, Smp. 56–57° nach zweimaligem Kristallisieren aus Petroläther und Sublimieren im Hochvakuum.

$C_{14}H_{18}O_2N_2$	Ber. C 68,27	H 7,37	N 11,37%
	Gef. „ 68,37	„ 7,26	„ 11,23%

N-Benzyl-N-propionylhydrazin (IVb). Die Spaltung von 5 g Mono-N-benzyl-N-propionylhydrazon des Diacetyls (IIIb) erfolgte analog (IVa). Kleine Mengen Dihydrazon, welche in abs. Äthanol, wie auch in abs. Äther, schwerer löslich sind, wurden durch Filtration abgetrennt. Das im Hochvakuum sublimierte N-Benzyl-N-propionylhydrazin (IVb) schmilzt bei 58–59°.

$C_{10}H_{14}ON_2$	Ber. C 67,38	H 7,92	N 15,72%
	Gef. „ 67,63	„ 8,04	„ 15,54%

Hydrazone des N-Benzyl-N-propionylhydrazins (VIb und VIIb).
a) mit *Benzaldehyd* (VIb). Eine Lösung von 180 mg N-Benzyl-N-propionylhydrazin (IVb) in 4 cm³ abs. Äthanol wurde mit 130 mg Benzaldehyd 24 Std. bei 20° und 2 Tage bei –10° stehengelassen. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft, das schwach gelbliche Öl erstarrte bei –10°. Nach dem Abnutschen wurde aus Petroläther (Sdp. 40–55°) kristallisiert. Smp. 67–68°.

$C_{17}H_{18}ON_2$	Ber. C 76,66	H 6,81	N 10,52%
	Gef. „ 76,93	„ 6,58	„ 10,61%

b) mit *o-Nitrobenzaldehyd* (VIIb). 180 mg IVb in 2 cm³ abs. Äthanol wurden mit 155 mg o-Nitrobenzaldehyd in 3 cm³ abs. Äthanol versetzt, 24 Std. bei 20° und 2 Tage bei –10° stehengelassen. Der Kristallbrei wurde abgenutscht, mit wenig Äthanol gewaschen und aus abs. Äther kristallisiert. Smp. 68,5–69°.

$C_{17}H_{17}O_3N_3$	Ber. C 65,58	H 5,50	N 13,50%
	Gef. „ 65,83	„ 5,34	„ 13,73%

N-Benzyl-N-isovaleronylhydrazin (IVc) und Derivate.

Isovaleronylhydrazin (Ic) wurde nach *Th. Curtius & H. Hillé*¹²⁾ aus Isovaleriansäure-äthylester und Hydrazinhydrat dargestellt.

Mono-isovaleronylhydrazon des Diacetyls (IIc). Zu einer Lösung von 25,8 g Diacetyl in 110 cm³ Wasser wurden unter intensivem Rühren rasch 23,2 g Ic, gelöst in 80 cm³ Wasser, gegeben. Die nach einigen Min. erfolgte dicke Ausscheidung wurde abgenutscht, mit wenig Wasser gewaschen und im Vakuum bei 60° getrocknet. Rohausbeute 33 g. Aus Essigester gelbliche Nadeln vom Smp. 90,5–91°.

$C_9H_{16}O_2N_2$	Ber. C 58,67	H 8,75	N 15,21%
	Gef. „ 58,89	„ 8,89	„ 15,22%

¹¹⁾ *Th. Curtius & H. Hillé*, J. prakt. Chem. [2] **64**, 404 (1901).

¹²⁾ *Th. Curtius & H. Hillé*, J. prakt. Chem. [2] **64**, 411 (1901).

Mono-N-benzyl-N-isovalerylhydrazon des Diacetyls (IIIc). Man löste 12,9 g IIc in 150 cm³ abs. Xylol bei 100° und trug bei 125° unter intensivem Rühren 2,55 g Kalium in Portionen ein. Nach 2stündigem Erwärmen auf 120—130° war ein gelbliches, feinverteiltes Kaliumsalz entstanden. Nach dem Erkalten wurde dieses abgenutscht, mit wenig Xylol gewaschen, in 100 cm³ abs. Aceton suspendiert und unter Rühren bei 40—45° 16 g Benzylbromid in 30 cm³ abs. Aceton zugetropft. Es wurde 20 Std. bei 50—55° weitergerührt, erkalten gelassen, abgenutscht, der KBr-Rückstand mit Aceton nachgewaschen und das Filtrat bei 0,1 mm, zuletzt bei 105°, eingedampft. Der Rückstand wurde bei 50° dreimal mit 50 cm³ Petroläther (Sdp. 40—55°) extrahiert. Beim Abkühlen der erhaltenen Lösung auf -10° kristallisierte das Hydrazon IIIc in schwach gelblichen Nadeln. Nach zweimaligem Kristallisieren aus Petroläther, Smp. 54,5—55°.

$C_{16}H_{22}O_2N_2$ Ber. C 70,04 H 8,08 N 10,21%
Gef. „ 69,92 „ 7,92 „ 10,39%

N-Benzyl-N-isovalerylhydrazin (IVc). Die Spaltung von 3 g der Verbindung IIIc erfolgte wie bei IVa beschrieben. Das Rohprodukt erstarrte nicht bei -10°. Es wurde deshalb im Kugelrohr nach Späth zweimal bei 100—105°/0,01 mm destilliert. Man erhielt 1,4 g (62%) reines IVc als schwach gelbliches Öl.

$C_{12}H_{18}ON_2$ Ber. C 69,87 H 8,80 N 13,58%
Gef. „ 69,69 „ 8,55 „ 13,39%

Hydrazon des N-Benzyl-N-isovalerylhydrazins mit p-Methoxybenzaldehyd (VIIIC). 260 mg N-Benzyl-N-isovalerylhydrazin (IVc) in 4 cm³ abs. Äthanol wurden mit 170 mg p-Methoxybenzaldehyd 24 Std. bei 20° und 2 Tage bei -10° stehengelassen. Der Kristallbrei wurde abgenutscht, mit wenig Petroläther gewaschen und aus Petroläther kristallisiert. Smp. 66—67°.

$C_{20}H_{24}O_2N_2$ Ber. C 74,04 H 7,46 N 8,64%
Gef. „ 74,20 „ 7,63 „ 8,67%

N-Benzyl-N-carbäthoxyhydrazin (IVd) und Derivate.

Hydrazincarbonsäure-äthylester (Id) wurde nach P. Gutmann¹³⁾ aus Hydrazinhydrat und Chlorameisensäure-äthylester dargestellt (Ausbeute ca. 45%).

Monocarbäthoxyhydrazon des Diacetyls (IIId). Zu einer Lösung von 11,6 g Diacetyl in 50 cm³ Wasser wurden unter intensivem Rühren rasch 10,4 g Id in 25 cm³ Wasser gegeben. Die nach wenigen Min. erfolgte grobkörnige Ausscheidung wurde abgenutscht und mit wenig Wasser gewaschen. Rohausbeute 16,5 g. Aus Essigester farblose Nadeln vom Smp. 140—141°. Reinausbeute 90%.

$C_7H_{12}O_3N_2$ Ber. C 48,80 H 7,02 N 16,28%
Gef. „ 48,78 „ 6,93 „ 16,44%

Mono-N-benzyl-N-carbäthoxyhydrazon des Diacetyls (IIId). Das beige gelbe Kaliumsalz wurde wie bei IIIc aus 8,6 g Monocarbäthoxyhydrazon des Diacetyls (IIId) in 80 cm³ abs. Xylol mit 1,5 g Kalium dargestellt. Nach dem Suspendieren in 70 cm³ abs. Aceton wurden bei 40° unter Rühren 10 g Benzylbromid in 20 cm³ abs. Aceton zugetropft. Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wie bei IIIc. Das Rohprodukt erstarrte nicht bei -10° und wurde im Kugelrohr nach Späth zweimal bei 90—95°/0,005 mm destilliert. Man erhielt 6 g (45,8%) reines IIId als gelbes Öl.

$C_{14}H_{18}O_3N_2$ Ber. C 64,10 H 6,92 N 10,68%
Gef. „ 63,89 „ 6,90 „ 10,96%

N-Benzyl-N-carbäthoxyhydrazin (IVd). Die Spaltung von 4,6 g IIId erfolgte analog IVa. Das erhaltene Rohprodukt erstarrte nicht bei -10° und wurde im Kugelrohr nach Späth destilliert. Man erhielt eine erste Fraktion bei 95—115°/0,05 mm und eine zweite bei 140—160°/0,01 mm. Die erste Fraktion wurde bei 80—85°/0,01 mm redestilliert; 1,6 g (47%) schwach gelbliches Öl.

$C_{10}H_{14}O_2N_2$ Ber. C 61,83 H 7,27 N 14,42%
Gef. „ 62,16 „ 7,02 „ 14,64%

¹³⁾ Diss. P. Gutmann, Über den Hydrazinmonocarbonester, Heidelberg 1903.

Die zweite Fraktion erstarrte bei -10° . Die Substanz wurde zweimal aus abs. Äther kristallisiert; Smp. $89,5-90^{\circ}$. Wie die Analyse zeigt, handelt es sich um das Di-N-Benzyl-N-carbäthoxyhydrazon des Diacetyls.

$C_{24}H_{30}O_4N_4$	Ber. C 65,73	H 6,90	N 12,78%
	Gef. „ 65,94	„ 7,20	„ 12,66%

Hydrazone des N-Benzyl-N-carbäthoxyhydrazins (VId–VIIId). a) mit Benzaldehyd (VIId). 220 mg N-Benzyl-N-carbäthoxyhydrazin (IVd) wurden mit 150 mg Benzaldehyd wie bei VIb kondensiert. Aus Petroläther Smp. $64-65^{\circ}$.

$C_{17}H_{18}O_2N_2$	Ber. N 9,92%	Gef. N 9,89%
----------------------	--------------	--------------

b) mit *o*-Nitrobenzaldehyd (VIIId). Das Hydrazon wurde aus 220 mg IVd mit 190 mg *o*-Nitrobenzaldehyd wie bei VIIb gewonnen. Aus abs. Äthanol Smp. $89,5-90,5^{\circ}$.

$C_{17}H_{17}O_4N_3$	Ber. N 12,84%	Gef. N 12,83%
----------------------	---------------	---------------

c) mit *p*-Methoxybenzaldehyd (VIIId). 220 mg IVd in 4 cm^3 abs. Äthanol wurden mit 170 mg *p*-Methoxybenzaldehyd 24 Std. bei 20° und 2 Tage bei -10° stehengelassen. Der Alkohol wurde im Vakuum entfernt und das zurückbleibende Öl mit 5 cm^3 Petroläther (Sdp. $40-55^{\circ}$) kochend gelöst. Beim Erkalten kristallisiert das Hydrazon VIIId. Aus Petroläther/Äther (1:1) Smp. $77-78^{\circ}$.

$C_{18}H_{20}O_3N_2$	Ber. N 8,97%	Gef. N 8,95%
----------------------	--------------	--------------

Die Mikroanalysen verdanken wir dem Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel).

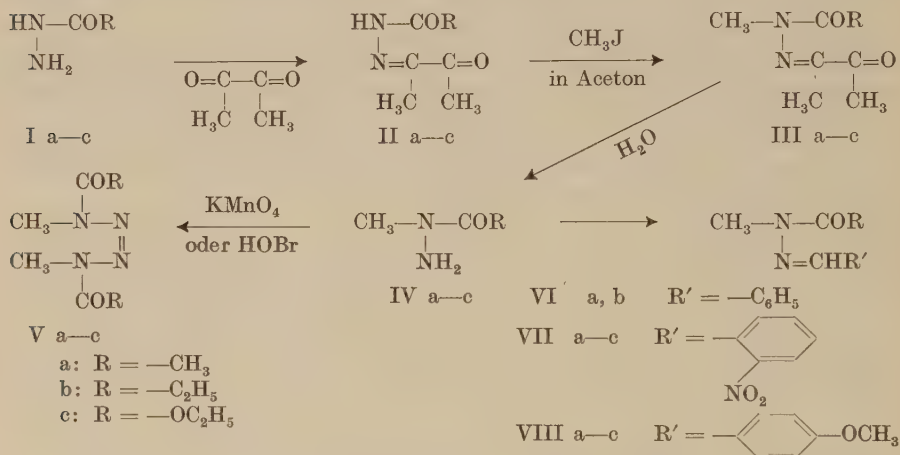
SUMMARY.

Several potential amino acid antagonists of the general formula $R'-N(NH_2)COR$ were synthesized.

Aminosäure-Analoge aus der Hydrazinreihe II¹⁾

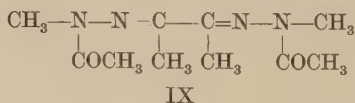
In einer vorangegangenen Mitteilung¹⁾ berichteten wir über die Synthese von Verbindungen, die als strukturähnlich mit Phenylalanin betrachtet werden können.

In Fortsetzung dieser Untersuchungen werden im folgenden die Synthesen von Hydrazinderivaten, die mit Alanin zu vergleichen wären, beschrieben, wobei die Arbeitsweise dem früher angegebenen Weg folgt.



O. Diels & A. vom Dorp²⁾ hatten bereits versucht, das N-Methyl-N-acetylhydrazin (IVa) auf dem gleichen Weg zu gewinnen. Sie erhielten bei der Spaltung des Hydrazons IIIa ein farbloses Produkt vom Smp. 98°.

Wir isolierten unter den gleichen Bedingungen ebenfalls ein bei 98° schmelzendes Produkt, das aber, wie die Analyse zeigte, als Di-(N-methyl-N-acetylhydrazon) des Diacetyls (IX) zu deuten ist. Tatsächlich entstand die gleiche Verbindung bei der Kondensation von 1 Mol Diacetyl mit 2 Mol N-Methyl-N-acetylhydrazin.



¹⁾ K. Ronco & H. Erlenmeyer, Helv. **39**, 1045 (1956).

²⁾ O. Diels & A. vom Dorp, Ber. deutsch. chem. Ges. **36**, 3188 (1903).

IX bildet sich vermutlich bei der Verseifung von IIIa in konzentrierter Lösung durch Reaktion von nicht verseiftem IIIa mit dem Verseifungsprodukt IVa.

Verseift man hingegen IIIa in sehr verdünnter alkoholisch-wässriger Lösung im N_2 -Strom, so erhält man das freie N-Methyl-N-acetylhydrazin als gelbliches Öl, das im Kugelrohr nach *Späth* bei 55°/0,1 mm destilliert.

Die bereits früher¹⁾ verwendete Modifikation der N-Methylierung nach *I. J. Pachter & M. C. Klotzel*³⁾ bewährte sich auch bei der Methylierung von II. An Stelle der im Bombenrohr während 10 Std. bei 100° durchgeführten Methylierung des Mono-acetylhydrazons des Diacetyls (IIa)²⁾ war bei dieser Arbeitsweise die Reaktion bei 35–40° unter Atmosphärendruck schon nach 30 Min. beendet und führte auch zu besseren Ausbeuten.

Das N-Methyl-N-propionylhydrazin (IVb) stellten wir aus Propionylhydrazin (Ib) in analoger Arbeitsweise her.

Der entsprechende „Aza-aminosäure-äthylester“, d. h. das N-Methyl-N-carbäthoxyhydrazin (IVc), ist bereits in den Arbeiten von *M. E. A. Klobbie*⁴⁾ erwähnt. *Klobbie* reduzierte N-Nitroso-N-methylcarbaminsäure-äthylester mit Zink und Essigsäure zum entsprechenden Hydrazin, isolierte aber das entstandene Reduktionsprodukt nicht. *M. H. J. Backer*⁵⁾ beschreibt die elektrolytische Reduktion des N-Nitro-N-methylcarbaminsäure-methylesters. Aber auch hier finden sich keine Angaben über das freie N-Methyl-N-carbomethoxyhydrazin, es sind lediglich die Hydrazone mit Benzaldehyd und p-Nitrobenzaldehyd beschrieben.

Die N-Methylierung des Mono-N-carbäthoxyhydrazons des Diacetyls (IIc) in Aceton ergab gute Ausbeuten an IIIc. Bei der Spaltung desselben erhielten wir das leichtflüchtige N-Methyl-N-carbäthoxyhydrazin (IVc).

Zur Charakterisierung stellten wir aus den Verbindungen IVa und IVb durch Oxydation mit $KMnO_4$ in Aceton bei 0° die entsprechenden Tetrazene Va und b her; diese Methode führte beim N-Methyl-N-carbäthoxyhydrazin (IVc) nicht zum Ziel. Hingegen erhielten wir das Tetrazenderivat Vc aus IVc mit Bromwasser nach der Methode von *Klobbie*⁴⁾, der seine Reduktionslösung mit Bromwasser oxydierte und so direkt zu Vc gelangte. Unser Produkt war mit dem von *Klobbie* beschriebenen Vc identisch.

Als weitere Derivate der Verbindungen IV stellten wir verschiedene Hydrazone (VI–VIII) dar.

Über die biologische Wirkung der Verbindungen wird später berichtet.

³⁾ *I. J. Pachter & M. C. Klotzel*, J. Amer. chem. Soc. **74**, 1321 (1952).

⁴⁾ *M. E. A. Klobbie*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **9**, 148 (1890).

⁵⁾ *M. H. J. Backer*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **31**, 192 (1912).

Experimenteller Teil.

N-Methyl-N-acetylhydrazin (IVa) und Derivate.

Mono-N-methyl-N-acetylhydrazon des Diacetyls (IIIa). 21,3 g Mono-acetylhydrazon des Diacetyls (IIa)¹⁾ wurden bei 100° in 200 cm³ abs. Xylol gelöst und dann bei 125–130° unter intensivem Rühren mit 5,5 g Kalium portionsweise versetzt. Das nach 2stündigem Erwärmen auf 120–130° entstandene intensiv gelbe, feinverteilte Kaliumsalz wurde nach dem Erkalten abgenutscht, mit abs. Xylol gewaschen und in 150 cm³ abs. Aceton suspendiert. Unter gutem Rühren wurden bei 35–40° 28 g Methyljodid in 50 cm³ abs. Aceton in 10 Min. zugetropft. Die Reaktion war nach 30 Min. beendet (rasch absitzender Niederschlag von KJ). Es wurde noch 90 Min. bei 35–40° weitergerührt, nach dem Erkalten abgenutscht, mit Aceton gewaschen und bei 12 mm bis 65° zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde bei 50° dreimal mit je 60 cm³ Petroläther (Sdp. 40–55°) extrahiert und die erhaltene Lösung auf –10° gekühlt, wobei 13,6 g Hydrazon IIIa in schwach gelblichen Nadeln erhalten wurden. Beim Einengen der Mutterlauge erhielt man noch 2,1 g Hydrazon (total 67%). Nach Sublimieren im Hochvakuum und Kristallisieren aus Petroläther Smp. 41–42° (Lit.²⁾ 43°).

N-Methyl-N-acetylhydrazin (IVa). 4 g IIIa wurden mit 40 cm³ Äthanol und 40 cm³ dest. Wasser im N₂-Strom erhitzt und unter Rühren bei 75–95° während 6 Std. unter zeitweiliger Ergänzung von Äthanol und Wasser ein Gemisch von Diacetyl, Äthanol und Wasser abdestilliert. Nach dem Einengen der das Hydrazin IVa enthaltenden, nun Diacetyl-freien Lösung wurde zur Entfernung von Wasserspuren zweimal in abs. Äthanol gelöst und eingedampft. Das so erhaltene Öl wurde im Kugelrohr nach *Späth* einmal bei 50–75°/0,05 mm und sodann bei 55°/0,1 mm destilliert. Man erhielt 1,75 g (77,4%) reines IVa als gelbliches Öl.

C ₃ H ₈ ON ₂	Ber. C 40,89	H 9,15	N 31,80%
Gef. „	40,60	„ 9,21	„ 31,85%

1,4-Dimethyl-1,4-diacetyltetrazen-(2) (Va). Zu einer Lösung von 300 mg N-Methyl-N-acetylhydrazin (IVa) in 50 cm³ abs. Aceton tropfte man bei 0° während 2½ Std. eine Lösung von KMnO₄ in abs. Aceton, bis die violette Farbe bestehen blieb. Nach dem Filtrieren wurde die Lösung bei 0° bis zur vollständigen Entfärbung stehengelassen, nochmals filtriert und im Vakuum zur Trockne eingengt. Der so erhaltene Kristallbrei wurde mit 5 cm³ Petroläther extrahiert und der verbleibende Rückstand aus 10 cm³ abs. Äther kristallisiert. Smp. 147,5–148°.

C ₆ H ₁₂ O ₂ N ₄	Ber. C 41,85	H 7,02	N 32,54%
Gef. „	42,13	„ 7,18	„ 32,58%

Hydrazone des N-Methyl-N-acetylhydrazins (VI–VIIIa und IX).

a) Mit *Benzaldehyd*: *VIa*. Eine Lösung von 100 mg IVa in abs. Äthanol wurde mit 150 mg Benzaldehyd versetzt, 24 Std. bei 20° und 2 Tage bei –10° stehengelassen und im Vakuum eingengt. Das zurückbleibende Öl erstarrte bei –10° zu farblosen Nadeln. Aus Petroläther Smp. 83,5–84°.

C ₁₀ H ₁₂ ON ₂	Ber. C 68,16	H 6,86	N 15,90%
Gef. „	68,19	„ 6,50	„ 15,64%

b) Mit *o-Nitrobenzaldehyd*: *VIIa*. 110 mg IVa wurden mit einer Lösung von 185 mg o-Nitrobenzaldehyd in 3 cm³ abs. Äthanol versetzt, 24 Std. bei 20° und 2 Tage bei –10° stehengelassen. Der entstandene Kristallbrei wurde abgenutscht und mit wenig Äthanol gewaschen. Aus abs. Äthanol Smp. 135°.

C ₁₀ H ₁₁ O ₃ N ₃	Ber. C 54,29	H 5,01	N 19,00%
Gef. „	54,36	„ 5,07	„ 19,30%

c) Mit *p-Methoxybenzaldehyd*: *VIIIa*. 110 mg IVa und 170 mg p-Methoxybenzaldehyd wurden in abs. Äthanol wie bei VIIa kondensiert. Aus abs. Äthanol Smp. 88–88,5°.

C ₁₁ H ₁₄ O ₂ N ₂	Ber. C 64,06	H 6,84	N 13,58%
Gef. „	64,33	„ 7,08	„ 13,79%

d) Mit *Diacetyl*: IX. 110 mg Diacetyl wurden mit 220 mg IVa, wie bei VIa beschrieben, kondensiert. Das erhaltene Di-(N-methyl-N-acetylhydrazon) des Diacetyls (IX) wurde aus abs. Äther kristallisiert. Smp. 97,5—98°. Misch-Smp. 97—98° mit dem nach *Diels & vom Dorp*²⁾ erhaltenen Präparat, Smp. 97—98°, das die folgenden Analysenwerte zeigte:

$C_{10}H_{18}O_2N_4$	Ber. C 53,07	H 8,02	N 24,76%
	Gef. „ 53,34	„ 8,13	„ 24,63%

N-Methyl-N-propionylhydrazin (IVb) und Derivate.

Mono-N-methyl-N-propionylhydrazon des Diacetyls (IIIb). Aus 7,81 g Mono-propionylhydrazon des Diacetyls (IIb)¹⁾ in 100 cm³ abs. Xylol und 1,7 g Kalium wurde wie bei IIIa beschrieben das Kaliumsalz dargestellt. Reaktion mit 10 g Methyljodid ergab insgesamt 6,5 g (76,3%) rohes IIIb, welches nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther (Sdp. 40—55°) und Sublimieren im Hochvakuum bei Raumtemperatur bei 26,5—28,5° schmolz.

$C_8H_{14}O_2N_2$	Ber. C 56,45	H 8,29	N 16,46%
	Gef. „ 56,58	„ 8,04	„ 16,69%

N-Methyl-N-propionylhydrazin (IVb). Die Spaltung von 3,5 g der Verbindung IIIb erfolgte wie bei IVa beschrieben. Das erhaltene Öl wurde dreimal im Kugelrohr nach *Späth* destilliert, wobei das reine Hydrazinderivat bei 55°/0,03 mm übergang. Reinsubstanz 1,5 g (71,5%).

$C_4H_{10}ON_2$	Ber. C 47,03	H 9,87	N 27,43%
	Gef. „ 46,95	„ 10,05	„ 27,41%

1,4-Dimethyl-1,4-dipropionyl-tetrazen-(2) (Vb). 300 mg IVb wurden wie bei Va beschrieben mit KMnO₄ in abs. Aceton oxydiert. Nach dem Umkristallisieren aus Petroläther-Äther (10:1) Smp. 110—110,5°.

$C_8H_{16}O_2N_4$	Ber. C 47,98	H 8,05	N 27,98%
	Gef. „ 48,21	„ 7,70	„ 28,12%

Hydrazone des N-Methyl-N-propionylhydrazins (VI—VIIIb). a) Mit *Benzaldehyd*: VIIb. 200 mg IVb wurden mit 220 mg Benzaldehyd wie bei VIa kondensiert. Aus Petroläther Smp. 61—61,5°.

$C_{11}H_{14}ON_2$	Ber. C 69,44	H 7,42	N 14,73%
	Gef. „ 69,55	„ 7,58	„ 14,53%

b) Mit *o-Nitrobenzaldehyd*: VIIb. Aus 200 mg IVb und 300 mg o-Nitrobenzaldehyd wie bei VIIa gewonnen. Aus abs. Äthanol Smp. 95,5—96°.

$C_{11}H_{13}O_3N_3$	Ber. C 56,16	H 5,57	O 20,40%
	Gef. „ 56,11	„ 5,60	„ 20,61%

c) Mit *p-Methoxybenzaldehyd*: VIIIb. Aus äquimolaren Mengen wie bei VIIa gewonnen. Aus Petroläther Smp. 66—66,5°.

$C_{12}H_{16}O_2N_2$	Ber. C 65,43	H 7,32	N 12,72%
	Gef. „ 65,57	„ 7,49	„ 12,63%

N-Methyl-N-carbäthoxyhydrazin (IVc) und Derivate.

Mono-N-methyl-N-carbäthoxyhydrazon des Diacetyls (IIIc). Das beige-gelbe Kaliumsalz wurde wie bei IIIa aus 12,9 g IIc¹⁾ in 150 cm³ abs. Xylol und 2,3 g Kalium hergestellt. Das bei Reaktion mit 14 g Methyljodid in abs. Aceton erhaltene rohe Hydrazon wurde im Kugelrohr destilliert. Redestillation bei 65°/0,08 mm ergab 8,6 g (61,7%) reines IIIc als gelbes Öl.

$C_8H_{14}O_3N_2$	Ber. C 51,60	H 7,58	N 15,04%
	Gef. „ 51,64	„ 7,57	„ 15,18%

N-Methyl-N-carbäthoxyhydrazin (IVc). Die Spaltung von 6 g IIIc erfolgte wie bei IVa beschrieben. Im Destillat liessen sich Spuren des relativ leichtflüchtigen Hydrazins nachweisen. Das Einengen und Entwässern mit abs. Äthanol im Vakuum er-

folgte deshalb bei möglichst tiefer Temperatur. Die Reinigung gelang ebenfalls durch Destillation im Kugelrohr, unter Kühlung mit Aceton/Trockeneis. Redestillation bei 40°/0,05 mm ergab 1,3 g (34,1%) eines beinahe farblosen Öls.

$C_4H_{10}O_2N_2$ Ber. C 40,66 H 8,53 N 23,71% Gef. C 40,34 H 8,82 N 23,58%

1,4-Dimethyl-1,4-dicarbäthoxy-tetrazen-(2) (Vc). Zur Lösung von 300 mg IVc in 40 cm³ dest. Wasser wurde bei 20° unter Rühren während 30 Min. Bromwasser getropft, bis die gelbbraune Färbung bestehen blieb. Bereits während des Zutropfens schied sich das farblose Tetrazen aus. Aus 5 cm³ abs. Äther Smp. 124–124,5° (Lit.⁴) 127–128°).

$C_8H_{16}O_4N_4$ Ber. C 41,37 H 6,94 O 27,56% Gef. C 41,72 H 7,10 O 27,64%

Hydrazone des N-Methyl-N-carbäthoxyhydrazins (VIIc und VIIIc).

a) Mit *o*-Nitrobenzaldehyd: VIIc. Das Hydrazon wurde aus 120 mg IVc und 150 mg *o*-Nitrobenzaldehyd wie bei VIIa gewonnen. Aus abs. Äthanol Smp. 73–73,5°.

$C_{11}H_{13}O_4N_3$ Ber. N 16,73% Gef. N 16,72%

b) Mit *p*-Methoxybenzaldehyd: VIIIc. Äquimolare Mengen wurden, wie bei VIa beschrieben, zum Hydrazon kondensiert. Aus Petroläther-Äther (10:1) Smp. 53–54°.

$C_{12}H_{16}O_3N_2$ Ber. N 11,86% Gef. N 11,82%

Die Mikroanalysen verdanken wir z. T. dem Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft Basel (Dr. H. Gysel), z. T. dem Mikrolabor der Organisch-Chemischen Anstalt (E. Thommen).

SUMMARY.

The synthesis of several further compounds of the general formula $R'-N(NH_2)COR$ is described.

Aminosäure-Analoge aus der Hydrazinreihe III¹⁾

In vorangegangenen Mitteilungen¹⁾ berichteten wir über einige dem Phenylalanin bzw. Alanin entsprechende Hydrazinverbindungen.

Wie *F. E. Lehmann*²⁾ gezeigt hatte, sind von den α -Aminoketonen die vom Leucin abzuleitenden Verbindungen im Regenerationstest besonders wirksam. Es war daher interessant, auch die dieser Aminosäure entsprechenden Hydrazinderivate zu gewinnen.

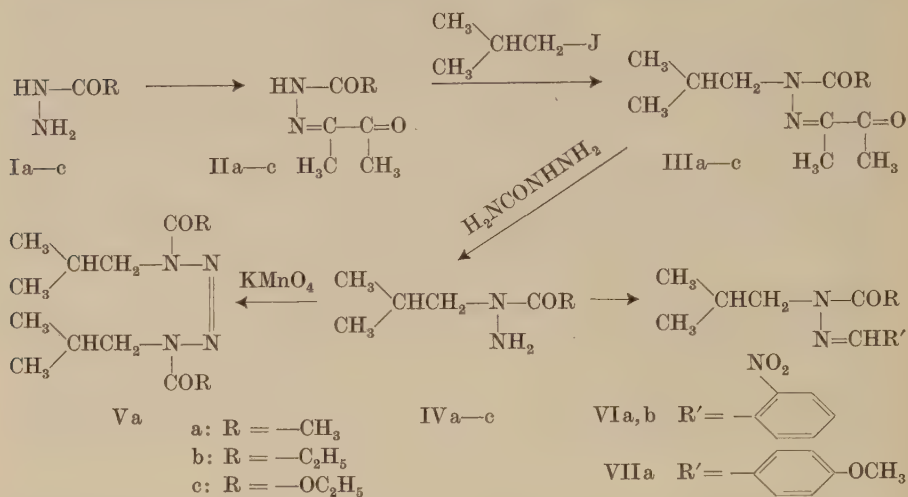
Wir folgten bei der Darstellung dieser Verbindungen (IVa–c) im Prinzip der bisherigen Arbeitsweise, wobei jedoch einige Schwierigkeiten zu Modifikationen der früher gegebenen Darstellungsvorschriften führten.

Die N-Alkylierung mit Isobutyljodid erfolgt schwieriger als diejenige mit Methyljodid, so dass die bis jetzt angewandten Bedingungen¹⁾ nicht zu einem Umsatz führten. Bei Versuchen unter erhöhtem Druck im Bombenrohr bei 90° in Aceton konnten die gewünschten

¹⁾ *K. Ronco & H. Erlenmeyer*, *Helv.* **39**, 1045 (1956); *K. Ronco, B. Prijs & H. Erlenmeyer*, *Helv.* **39**, 1253 (1956).

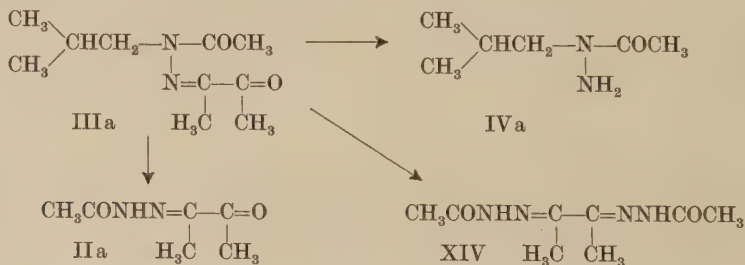
²⁾ *F. E. Lehmann, A. Bretscher, H. Kühne, E. Sorkin, M. Erne & H. Erlenmeyer*, *Helv.* **33**, 1217 (1950); *F. E. Lehmann, R. Weber, H. Aebi, J. Bäumler & H. Erlenmeyer*, *Helv. Physiol. Acta* **12**, 147 (1954); *H. Erlenmeyer & F. E. Lehmann*, *Experientia* **12**, 472 (1949). Vgl. auch *H. Erlenmeyer & H. Kühne*, *Helv.* **32**, 370 (1949).

N,N-disubstituierten Hydrazone (III a–c) nur in geringer Ausbeute isoliert werden. Besseren Erfolg erzielten wir bei Verwendung von



höher siedenden Ketonen an Stelle von Aceton; der Umsatz verläuft – bei Atmosphärendruck – langsamer, aber schonender und führt zu befriedigenden Ausbeuten. Das Monopropionylhydrazon des Diacetyls (IIb) ergibt die besten Ausbeuten beim Umsatz in Methyläthylketon, während für die Reaktion des Mono-acetylhydrazon des Diacetyls (IIa) und des Mono-carbäthoxyhydrazon des Diacetyls (IIc) mit Isobutyljodid die höher gelegene Siedetemperatur des Diäthylketons erforderlich ist.

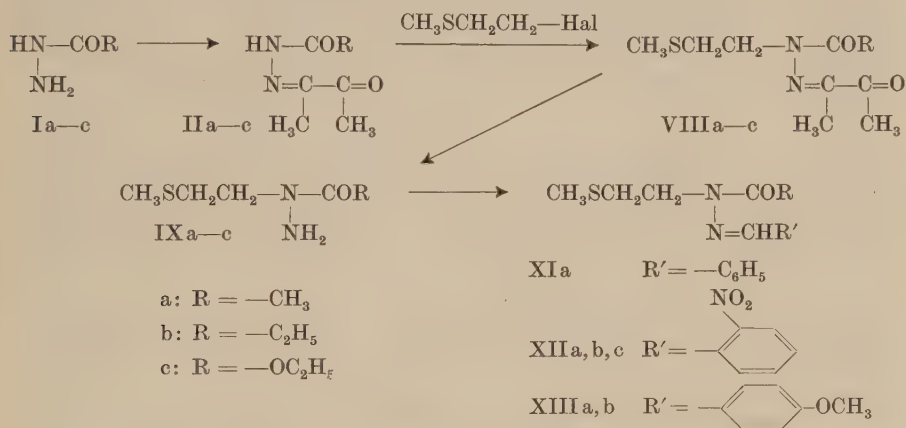
Die früher beschriebene Spaltungsmethode für die disubstituierten Hydrazone musste durch eine schonendere ersetzt werden. So konnten wir nur bei der Spaltung des Mono-N-isobutyl-N-acetylhydrazon des Diacetyls (IIIa) nach der bisherigen Methode in geringer Menge das gewünschte N-Isobutyl-N-acetylhydrazin (IVa) isolieren, da hierbei in grösserer Menge unter Abspaltung des Isobutylrestes das Monoacetylhydrazon des Diacetyls (IIa) (Smp. 159°) und wenig Diacetylhydrazon des Diacetyls (XIV) (Zers. > 320°) entstehen.



Bessere Resultate erhielten wir, indem wir durch eine Verdrängungsreaktion mit Hydrazinderivaten, die mit Diacetyl ein in Alkohol und Wasser schwer lösliches Dihydrazon ergeben, die gewünschten Hydrazine (IV a–c) freisetzten. Das zu diesem Zweck zuerst verwendete Phenylhydrazin ergibt stark gefärbte Produkte; als geeignet erwies sich Semicarbazid, das zu befriedigenden Ausbeuten führte. Die Spaltung erfolgt schon bei 0°, doch erhielten wir bei 80° bessere Ausbeuten. Die Reinigung der mit Ausgangsmaterial und Nebenprodukten verunreinigten Hydrazinderivate IV a–c gelang durch Destillation.

Zur Charakterisierung stellten wir aus der Verbindung IV a das Tetrazen Va dar. Als weitere Derivate dieser Verbindungen wurden die Hydrazone VI a, b und VII a gewonnen. Aus dem Hydrazin IV c konnten mit o-Nitro- und p-Methoxybenzaldehyd keine kristallisierenden Derivate erhalten werden.

Weiterhin war es von Interesse, Verbindungen aus dieser Reihe kennenzulernen, die strukturanalog mit einer der Mercapto-amino-säuren sind. Im folgenden beschreiben wir die Synthese der mit dem Methionin zu vergleichenden N-(β-Methylmercaptoäthyl)-N-acyl-(carbalkoxy-)hydrazine IX a–c.



Die N-Alkylierung des am besten reagierenden Monopropionylhydrazon des Diacetyls (II b) gelang bereits mit β-Chloräthylmethylsulfid³⁾ in Methyläthylketon. Die träger reagierenden Verbindungen II a bzw. II c setzten sich auch in Diäthylketon bei 95° nicht um; diese Hydrazone reagieren aber gut mit β-Bromäthylmethylsulfid⁴⁾ in Diäthylketon und ergaben befriedigende Ausbeuten an VIII a und c.

Um zu den Hydrazinen IX a–c zu gelangen, verwendeten wir die vorhin erwähnte Spaltungsmethode mit Semicarbazid. Wir erhiel-

³⁾ Dargestellt nach Organic Syntheses, Coll. Vol. II, 136, 345 und 411.

⁴⁾ Dargestellt nach E. Schneider, Chem. Ber. 84, 914 (1951).

ten analysenreine Produkte bei den Verbindungen IX a und b. Das N-(β -Methylmercaptoäthyl)-N-carbäthoxyhydrazin (IX c) erhielten wir nach dieser Methode erst rein nach Destillation, Trennung an Alox und erneuter Destillation. Besser bewährt sich hier die früher angewendete Spaltungsmethode mit einem Gemisch Alkohol/Wasser (1:1) im N_2 -Strom¹⁾, die direkt ein analysenreines Produkt lieferte.

Zur Charakterisierung dieser Verbindungen wurden die Hydrazone XIa, XIIa, b und c und XIIIa und b dargestellt.

Über die biologische Wirkung der beschriebenen Verbindungen wird später berichtet.

Experimenteller Teil.

I. N-Isobutyl-N-acetylhydrazin (IVa) und Derivate. Mono-N-isobutyl-N-acetylhydrazon des Diacetyls (IIIa). 21,3 g Monoacetylhydrazon des Diacetyls (IIa) wurden bei 100° in 200 cm³ abs. Xylol gelöst und dann bei 125–130° unter Rühren portionsweise mit 5,5 g Kalium versetzt. Das nach 2stündigem Erwärmen bei 120–130° entstandene intensiv gelbe, feinverteilte Kaliumsalz wurde nach dem Erkalten abgenußt, mit abs. Xylol gewaschen und in 150 cm³ abs. Diäthylketon suspendiert. Unter gutem Rühren wurden bei 90–95° 33 g Isobutyljodid in 30 cm³ abs. Diäthylketon zugepfropft. Es wurde 40 Std. bei 90–95° weitergerührt, nach dem Erkalten abgenußt, mit Diäthylketon gewaschen und bei 12 mm/70° eingeeengt. Der Rückstand wurde bei 50° dreimal mit je 50 cm³ Petroläther (Sdp. 40–55°) extrahiert, die erhaltene Lösung auf –10° gekühlt, vom Ausgangsmaterial durch Filtrieren getrennt und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Das in der Lösung verbliebene rohe Hydrazon wurde im Kugelrohr nach *Späth* (vgl. die Beschreibung am Schluss dieser Arbeit) bei 60–90°/0,03 mm destilliert. Redestillation bei 65°/0,03 mm ergab 10,2 g (34,4%) reines IIIa als gelbes Öl.

$C_{10}H_{18}O_2N_2$	Ber. C 60,58	H 9,15	N 14,13%
	Gef. „ 60,36	„ 9,01	„ 14,12%

N-Isobutyl-N-acetylhydrazin (IVa). a) 2,35 g Semicarbazid-hydrochlorid wurden in 3 cm³ dest. Wasser gelöst, mit konz. NaOH bis pH 9 versetzt, dann mit Essigsäure auf pH 7 eingestellt und filtriert. Diese Lösung versetzte man bei 80° unter intensivem Rühren mit 2 g IIIa in 6 cm³ abs. Äthanol und rührte 1 Std. bei 80° weiter. Bereits nach etwa 1 Min. beginnt das Di-semicarbazon des Diacetyls als schwach gelber Niederschlag auszufallen. Nach dem Erkalten wurde 3 Std. bei 0° stengelassen, dann abgenußt, mehrmals mit Äthanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde im Kugelrohr bei 60–80°/0,05 mm destilliert und ergab 0,35 g (27%) rohes IVa. Nach zweimaligem Kristallisieren aus Petroläther (Sdp. 40–55°)/Äther (10:1) Smp. 52–54°.

$C_6H_{14}ON_2$	Ber. C 55,35	H 10,84	N 21,52%
	Gef. „ 55,18	„ 10,62	„ 21,34%

b) 2,40 g IIIa wurden mit 50 cm³ Äthanol und 50 cm³ dest. Wasser 1 Std. im N_2 -Strom erhitzt. Sodann wurde unter Rühren bei 75–95° während 5 Std. unter zeitweiliger Ergänzung von Äthanol und Wasser ein Gemisch von Diacetyl, Äthanol und Wasser abdestilliert. Nach dem Eindampfen der nun Diacetyl-freien Lösung im Vakuum wurde mit Alkohol aufgeköcht und durch Filtrieren von Ungelöstem getrennt.

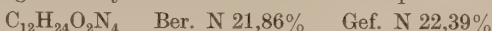
Der geringe Rückstand ergab aus Dimethylformamid ein gelbes Kristallinat, Zers. > 320°.

$C_8H_{14}O_2N_4$ (XIV)	Ber. C 48,53	H 7,12	N 28,25%
	Gef. „ 48,72	„ 7,34	„ 28,17%

Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand im Kugelrohr bei 60–80°/0,05 mm destilliert und das erstarrte Destillat zweimal aus Petroläther (Sdp. 40–55°) kristallisiert. In geringer Ausbeute erhielt man so das Hydrazin IVa vom Smp. 51,5–54°.

Der Destillationsrückstand wurde mehrmals aus Äthanol kristallisiert und schmolz dann bei 159—159,5°. Misch-Smp. mit dem Mono-acetylhydrazon des Diacetyls (IIa) ohne Depression.

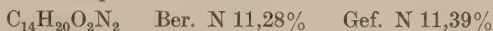
1,4-Diisobutyl-1,4-diacetyltetrazen-(2) (Va). Zu einer Lösung von 250 mg N-Isobutyl-N-acetylhydrazin (IVa) in 40 cm³ abs. Aceton tropfte man bei 0° während 2 Std. eine Lösung von KMnO₄ in abs. Aceton, bis die violette Farbe bestehen blieb. Nach dem Filtrieren wurde die Lösung bei 0° bis zur vollständigen Entfärbung stehen gelassen, nochmals filtriert und im Vakuum zur Trockene eingengt. Der so erhaltene Kristallbrei wurde aus Petroläther kristallisiert und an Alox chromatographiert, wobei das Tetrazen mit Benzol eluierbar ist. Nach dem Umkristallisieren aus Petroläther erhielten wir ein nicht ganz analysenreines Produkt vom Smp. 95—96,5°.



Hydrazone des N-Isobutyl-N-acetylhydrazins (VIa und VIIa). a) mit o-Nitrobenzaldehyd: VIa. 65 mg IVa wurden mit einer Lösung von 75 mg o-Nitrobenzaldehyd in 2 cm³ abs. Äthanol versetzt, 24 Std. bei 20° und 2 Tage bei -10° stehen gelassen und anschliessend im Vakuum eingengt. Das zurückbleibende Öl erstarrt bei -10° nach 24 Std. Nach dem Abnutschen wurde aus Petroläther/Äther (4:1) kristallisiert. Smp. 85—86°.

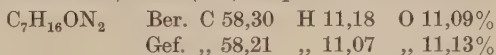


b) mit p-Methoxybenzaldehyd: VIIa. Aus äquimolaren Mengen wie bei VIa gewonnen. Aus Petroläther Smp. 58—58,5°.



II. N-Isobutyl-N-propionylhydrazin (IVb). Mono-N-isobutyl-N-propionylhydrazon des Diacetyls (IIIb). Aus 11,7 g Mono-propionylhydrazon des Diacetyls (IIb) in 100 cm³ abs. Xylol und 2,75 g Kalium wurde wie bei IIIa beschrieben das Kaliumsalz dargestellt. Das daraus bei Reaktion mit 16 g Isobutyljodid in 80 cm³ abs. Methyläthylketon während 24 Std. bei 65—70° und nach Aufarbeitung wie bei IIIa erhaltene rohe Hydrazon IIIb wurde im Kugelrohr destilliert. Redestillation bei 60°/0,02 mm ergab 3,4 g (21,4%) nicht ganz analysenreines IIIb.

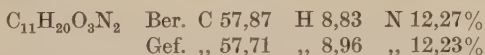
N-Isobutyl-N-propionylhydrazin (IVb). Die Spaltung von 1,8 g IIIb erfolgte mit 1,9 g Semicarbazid-hydrochlorid wie bei IVa beschrieben. Destillation im Kugelrohr bei 70—90°/0,06 mm ergab 0,31 g (24,8%) Rohprodukt. Nach zweimaligem Kristallisieren aus Petroläther/Äther (4:1) Smp. 68—70°.



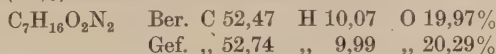
o-Nitrobenzyliden-N-isobutyl-N-propionylhydrazin: (VIb). Aus äquimolaren Mengen wie bei VIa gewonnen. Aus Petroläther/Äther (2:1) Smp. 64—65°.



III. N-Isobutyl-N-carbäthoxyhydrazin (IVc). Mono-N-isobutyl-N-carbäthoxyhydrazon des Diacetyls (IIIc). Wie bei IIIa wurde aus 8,6 g IIc in 90 cm³ abs. Xylol und 1,5 g Kalium das Kaliumsalz hergestellt. Das bei Reaktion mit 10 g Isobutyljodid in 50 cm³ abs. Diäthylketon während 44 Std. bei 90—95° erhaltene rohe Hydrazon IIIc wurde im Kugelrohr destilliert. Redestillation bei 55°/0,04 mm ergab 1,6 g (14%) reines IIIc als gelbes Öl.



N-Isobutyl-N-carbäthoxyhydrazin (IVc). Die Spaltung von 3,42 g IIIc erfolgte wie bei IVa beschrieben. Das rohe Hydrazin wurde bei 60—100°/0,09 mm, dann bei 40—60°/0,09 mm im Kugelrohr destilliert. Fraktionierte Redestillation ergab bei 40°/0,08 mm 0,4 g (16%) reines IVc als farbloses Öl.



IV. N-(β -Methylmercaptoäthyl)-N-acetylhydrazin (IXa) und Derivate. Mono-N-(β -methylmercaptoäthyl)-N-acetylhydrazon des Diacetyls (VIIIa). Aus 12,8 g Mono-acetylhydrazon des Diacetyls (IIa) in 125 cm³ abs. Xylol und 3,3 g Kalium wurde wie bei IIIa beschrieben das Kaliumsalz hergestellt. Das bei Reaktion mit 18 g β -Bromäthyl-methylsulfid⁴⁾ in 100 cm³ abs. Diäthylketon während 18 Std. bei 90–95° erhaltene rohe Hydrazon VIIIa wurde im Kugelrohr bei 80–100°/0,1 mm destilliert. Redestillation bei 90°/0,09 mm ergab 8,5 g (44%) reines VIIIa als gelbes Öl.

$C_9H_{16}O_2N_2S$ Ber. S 14,82% Gef. S 14,93%

N-(β -Methylmercaptoäthyl)-N-acetylhydrazin (IXa). Die Spaltung von 2 g VIIIa erfolgte mit 2,1 g Semicarbazidhydrochlorid wie bei IVa beschrieben. Destillation im Kugelrohr bei 80–100°/0,1 mm ergab 0,75 g (54,5%) rohes IXa. Redestillation erfolgte bei 85°/0,09 mm und ergab ein farbloses Öl.

$C_5H_{12}ON_2S$ Ber. C 40,51 H 8,16 S 21,63%
Gef. „ 40,70 „ 8,02 „ 21,64%

Hydrazone des N-(β -Methylmercaptoäthyl)-N-acetylhydrazins (XIa bis XIIIa). a) mit Benzaldehyd: XIa. Eine Lösung von 55 mg Benzaldehyd in 2 cm³ abs. Äthanol wurde mit 75 mg IXa versetzt, 24 Std. bei 20° und 2 Tage bei –10° stehen gelassen, im Vakuum eingedampft, der Rückstand — der bei –10° nicht kristallisierte — mit Wasser verrieben, der sich bildende körnige Niederschlag abgenutscht, getrocknet und aus Petroläther kristallisiert. Smp. 40–41°.

$C_{12}H_{16}ON_2S$ Ber. N 11,85% Gef. N 11,56%

b) mit o-Nitrobenzaldehyd: XIIa. Aus 75 mg IXa und 75 mg o-Nitrobenzaldehyd wurde das Hydrazon wie bei XIa gewonnen. Aus Petroläther/Äther (1:1) Smp. 71–71,5°.

$C_{12}H_{15}O_3N_3S$ Ber. N 14,95% Gef. N 15,02%

c) mit p-Methoxybenzaldehyd: XIIIa. Aus äquimolaren Mengen wie bei XIa gewonnen. Aus Petroläther/Äther (1:3) Smp. 76–77°.

$C_{13}H_{18}O_2N_2S$ Ber. N 10,52% Gef. N 10,58%

V. N-(β -Methylmercaptoäthyl)-N-propionylhydrazin (IXb) und Derivate. Mono-N-(β -methylmercaptoäthyl)-N-propionylhydrazon des Diacetyls (VIIIb). Aus 14,1 g IIB in 120 cm³ abs. Xylol und 3,2 g Kalium wurde wie bei VIIIa beschrieben das Kaliumsalz dargestellt. Das bei Reaktion mit 12 g β -Chloräthylmethylsulfid³⁾ und 80 cm³ abs. Methyläthylketon während 15 Std. bei 65–70° erhaltene rohe Hydrazon wurde im Kugelrohr bei 80–110°/0,09 mm destilliert und ergab 5,2 g (25%) rohes Hydrazon. Redestillation erfolgte bei 95°/0,07 mm und ergab ein gelbes Öl.

$C_{10}H_{18}O_2N_2S$ Ber. C 52,15 H 7,88 S 13,92%
Gef. „ 52,44 „ 7,68 „ 13,62%

N-(β -Methylmercaptoäthyl)-N-propionylhydrazin (IXb). Die Spaltung von 2,4 g VIIIb erfolgte mit 2,45 g Semicarbazidhydrochlorid wie bei IVa beschrieben. Das rohe Hydrazin IXb wurde im Kugelrohr bei 70–100°/0,1 mm destilliert, und das erstarrte Destillat zweimal aus Petroläther/Äther (1:1) kristallisiert. Man erhielt 0,65 g (37%) reines IXb vom Smp. 66–66,5°.

$C_6H_{14}ON_2S$ Ber. C 44,41 H 8,70 S 19,76%
Gef. „ 44,31 „ 8,55 „ 19,67%

Hydrazone des N-(β -Methylmercaptoäthyl)-N-propionylhydrazins (XIIb, XIIIb). a) mit o-Nitrobenzaldehyd: (XIIb). Aus 81 mg IXb und 75 mg o-Nitrobenzaldehyd wurde das Hydrazon wie bei VIa beschrieben gewonnen. Aus Petroläther/Äther (2:1) Smp. 54–55°.

$C_{13}H_{17}O_3N_3S$ Ber. N 14,24% Gef. N 14,29%

b) mit p-Methoxybenzaldehyd: (XIIIb). Aus äquimolaren Mengen wie bei VIa gewonnen. Aus Petroläther Smp. 38–39°.

$C_{14}H_{20}O_2N_2S$ Ber. S 11,44% Gef. S 11,51%

VI. N-(β -Methylmercaptoäthyl)-N-carbäthoxyhydrazin (IXc). Mono-N-(β -methylmercaptoäthyl)-N-carbäthoxyhydrazon des Diacetyls (VIIc). Aus 15,45 g Monocarbäthoxyhydrazon des Diacetyls (IIc) in 130 cm³ abs. Xylol und 3,1 g Kalium wurde wie bei IIIa beschrieben das Kaliumsalz dargestellt. Das bei Reaktion mit 17 g β -Bromäthylmethylsulfid⁴⁾ in 80 cm³ abs. Diäthylketon während 22 Std. bei 95° erhaltene rohe Hydrazon wurde im Kugelrohr bei 80—110°/0,1 mm destilliert, man erhielt 9,6 g (43,3%) VIIc. Redestillation bei 95°/0,1 mm ergab ein gelbes Öl.

$C_{10}H_{18}O_3N_2S$ Ber. S 13,01% Gef. S 13,18%

N-(β -Methylmercaptoäthyl)-N-carbäthoxyhydrazin (IXc). a) 2,5 g VIIc wurden mit 50 cm³ Äthanol und 50 cm³ dest. Wasser im N₂-Strom erhitzt; dabei wurde unter Rühren bei 75—95° während 6 Std. unter zeitweiliger Ergänzung von Äthanol und Wasser ein Gemisch von Diacetyl, Äthanol und Wasser abdestilliert. Nach dem Einengen der das Hydrazin IXc enthaltenden, nun Diacetyl-freien Lösung wurde zur Entfernung von Wasserspuren zweimal in abs. Äthanol gelöst und eingedampft. Das so erhaltene Öl wurde im Kugelrohr bei 60—80°/0,02 mm und sodann bei 70°/0,02 mm destilliert. Man erhielt 0,83 g (45,8%) reines IXc als farbloses Öl.

$C_6H_{14}O_2N_2S$ Ber. C 40,43 H 7,92 S 17,99%
Gef. „ 40,40 „ 8,04 „ 18,07%

b) 2,8 g VIIc wurden wie bei IVa beschrieben mit 2,6 g Semicarbazid-hydrochlorid umgesetzt. Das nach Destillation im Kugelrohr erhaltene gelbe Öl wurde an Alox chromatographiert, wobei das Hydrazin IXc mit einem Gemisch Äther/Methanol (4:1) eluierbar ist. Destillation im Kugelrohr bei 70°/0,02 mm ergab reines IXc als farbloses Öl in geringer Ausbeute.

$C_6H_{14}O_2N_2S$ Ber. S 17,99% Gef. S 17,97%

o-Nitrobenzyliden-N-(β -methylmercaptoäthyl)-N-carbäthoxyhydrazin (XIIc). 90 mg IXc wurden mit 75 mg o-Nitrobenzaldehyd in 2 cm³ abs. Äthanol 24 Std. bei 20° und 2 Tage bei -10° stehengelassen. Sodann wurde im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende Öl erstarrte nach 14-tägigem Stehen bei -10°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Petroläther/Äther (4:1) Smp. 46—47°.

$C_{13}H_{17}O_4N_3S$ Ber. S 10,30% Gef. S 10,45%

Kugelrohrdestillation nach Späth. In dieser und den vorangegangenen Arbeiten¹⁾ wurde wiederholt die von E. Späth entwickelte Kugelrohrdestillation angewendet, eine Destillationstechnik⁵⁾, die in der letzten Zeit vielseitige Verwendung gefunden hat, und die daher im folgenden kurz beschrieben sei.

Apparatur (vgl. Fig. 1): Das Luftbad ist im Unterschied zum Pregl'schen Destillationsgerät⁶⁾ mit Fenstern versehen. Höhe des Destillationskastens 16 cm (ohne Beine), Tiefe 15 cm, Länge 40 cm. Abnehmbarer Deckel mit zwei Thermometern (in der Mitte des Kastens und nahe der Austrittsöffnung) zum Messen der Luftbadtemperatur. Kugelrohr aus Glas, Länge, Kugelgrösse und -zahl je nach Verwendungszweck:

a) Für Destillation: Rohr innerer $\varnothing$ 8—12 mm mit 3—4 Kugeln, nach der endständigen Kugel leicht abgebogen. Bei 10—15 g Destillationsgut Länge etwa 500 mm, endständige Kugel $\varnothing$ 55 mm, die anderen $\varnothing$ 40—45 mm.

b) Für Sublimation: grades Rohr, endständige Kugel $\varnothing$ 20—50 mm.

Arbeitsvorschrift: Die zu destillierende (oder zu sublimierende) Substanz wird in einem leichtflüchtigen Lösungsmittel gelöst, durch einen Trichter mit langem Rohr in die endständige Kugel eingefüllt (Füllung jeweils nicht mehr als $\frac{1}{3}$), das Lösungsmittel abgedampft und hierauf so im Luftbad drehbar eingespannt, dass die vorderste Kugel aus dem Kasten herausragt (vgl. Fig. 1). Man evakuiert das Rohr am Hochvakuum und heizt das Luftbad mit zwei Bunsen-Brennern langsam in der Weise an, dass die Temperatur

⁵⁾ Vgl. dazu: Chemie für Labor und Betrieb 1953, 234 (Umschau Verlag, Frankfurt); O. E. Newfield, Austral. J. Med. Technol. 3, 11 (1954).

⁶⁾ A. Treibs & H. Scherer, Liebigs Ann. Chem. 577, 139 (1952).

beim Rohraustritt etwa 5° höher liegt als in der Mitte des Kastens. Hierauf steigert man die Temperatur langsam, bis sich das Destillat in der äusseren Kugel abzuscheiden beginnt. Dies ist gewöhnlich bei ca. $5-10^{\circ}$ unterhalb des Siedepunktes der Substanz der

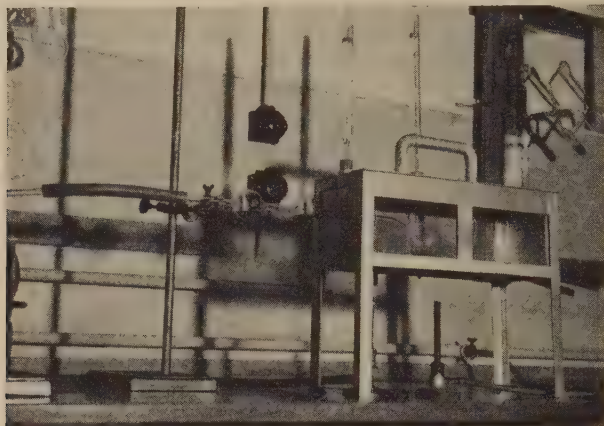


Fig. 1.

Fall. Die Oberflächenverdampfung kann durch Drehen des Rohres erleichtert werden. Indem man im Verlaufe der Destillation nacheinander die zweite und die folgenden Kugeln aus dem Kasten nimmt, kann man leichtflüchtige von schwerer flüchtigen Anteilen trennen. Bei leichtflüchtigen Destillaten empfiehlt es sich, die als Vorlage verwendete Kugel mit Watte zu umwickeln und durch Auftropfen von Eiswasser oder durch Eintauchen in CO_2 /Aceton-Gemisch zu kühlen. Zur Entnahme der Fraktionen werden die Rohre zerschnitten. Für besondere Zwecke kann man die Kugeln auch mittels Normalschliffen aneinanderfügen. Für Sublimationsrohre gilt sinngemäss das gleiche.

Vorteile der Methode: Es ist nicht nötig, die Substanz auf den Sdp. zu erhitzen; dadurch werden die zu destillierenden Produkte weitgehend geschont. Kurzer Destillationsweg, nur Glasteile. Apparatur rasch betriebsbereit und billig. Verwendbar bei Temperaturen knapp über Raumtemperatur bis etwa 200° . Die Methode gestattet auch mit kleinen Mengen eine bessere Fraktionierung als die *Pregl'sche*. Es lassen sich Mengen von ca. 0,1 g bis 15 g destillieren. Eine genaue Angabe des Sdp. ist hierbei jedoch nicht möglich und eine etwas verlängerte Destillationsdauer muss in Kauf genommen werden.

Wir danken Herrn Prof. Dr. H. Schmid vom chemischen Institut der Universität Zürich für seine wertvollen Ratschläge bezüglich der Kugelrohrdestillation.

Die Mikroanalysen verdanken wir z. T. dem Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel), z. T. dem Mikrolabor der Organisch-chemischen Anstalt (E. Thommen).

SUMMARY.

Several structural analogues of the amino-acids leucine and methionine of the general formula $\text{R}'-\text{N}(\text{NH}_2)\text{COR}$ were synthesized. Details of the *Späth* distillation method are given.

Curriculum vitae

Am 16. November 1920 wurde ich, *Karl Ronco*, Bürger von Basel und Augio (GR), als Sohn des Paul Ronco, Maler, und seiner Frau Hulda, geb. Lüdin, in Basel geboren.

Ich besuchte die Primar- und Realschule in Basel und anschließend ein Jahr die Handelsschule Jomini in Payerne (Waadt). 1937 trat ich als Laborant in die CIBA Aktiengesellschaft in Basel ein. 1944 erwarb ich mir den Titel eines gelernten Laboranten.

Am 28. Mai 1943 verheiratete ich mich mit Gertrud Iseli. Unserer Ehe entsprossen im Monat August 1945 unsere Tochter Esther Doris und im August 1948 unser Sohn Roland Gaudenz.

Vom Herbst 1947 an besuchte ich die Maturitätskurse für Berufstätige in Basel und erwarb mir nach dreieinhalbjähriger Kursdauer im Jahre 1951 das Reifezeugnis.

Zu Beginn des Sommersemesters 1951 immatrikulierte ich mich an der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel mit Chemie als Hauptfach.

Nach Beendigung der Praktika bestand ich Ende Wintersemester 1953 das Vorexamen in anorganischer Chemie bei Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer, das Vorexamen in organischer Chemie Ende Sommersemester 1954 bei den Herren Professoren C. Grob und M. Brenner und das Examen in Farbenchemie im Oktober 1954 bei Herrn Prof. R. Wizinger.

Die vorliegende Dissertation, die unter der Leitung von Herrn Prof. H. Erlenmeyer entstand, begann ich im Frühjahr 1955 und beendete sie Ende Oktober 1956.

Die Nebenfachexamina bestand ich in physikalischer Chemie im März 1955 bei Herrn Prof. W. Kuhn, in Mineralogie im Mai 1955 bei Herrn Prof. E. Wenk und in Nationalökonomie im Mai 1956 bei Herrn Prof. E. Salin.

Im Verlaufe meines Studiums besuchte ich Vorlesungen und Praktika der Herren Professoren und Dozenten E. Berger, M. Brenner, T. Brogle, P. Buchner, H. Dahn, H. Erlenmeyer, C. A. Grob, P. Huber, W. Kuhn, E. Miescher, T. Reichstein, E. Salin, E. Schlittler, E. Sorkin, Ch. Tamm, V. Wagner, E. Wenk, R. Wizinger und H. Zollinger.

Allen diesen Herren bin ich für ihre Bemühungen zu aufrichtigem Dank verpflichtet.

Meinen besonderen Dank möchte ich an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. H. Erlenmeyer, für sein mir stets entgegengebrachtes Wohlwollen und seine wertvollen Ratschläge aussprechen.

Herrn Dr. B. Prijs danke ich für sein Interesse an meiner Arbeit.

